



# Utilidad diagnóstica de la adenosin deaminasa (ADA) y sus isoenzimas 1 y 2 en la Tuberculosis Pleural

Aremis Bello<sup>1</sup>.

Gustavo Cubillán<sup>2</sup>.

Zhenia Fuentes<sup>3</sup>.

Loren Orozco<sup>4</sup>.

Jacobus de Waard<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología, Complejo Hospitalario Dr. Jose Ignacio Baldó, El Algodonal Caracas-Venezuela Aremisbello123@hotmail.com

<sup>2</sup>Servicio de Neumonología, Complejo Hospitalario Dr. Jose Ignacio Baldó, El Algodonal Caracas-Venezuela

<sup>3</sup>Servicio de Neumonología, Complejo Hospitalario Dr. Jose Ignacio Baldó, El Algodonal Caracas-Venezuela

<sup>4</sup>Laboratorio de Tuberculosis, Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas, Caracas-Venezuela

<sup>5</sup>Laboratorio de Tuberculosis, Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas, Caracas-Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 09 de Abril del 2013 a la Revista Vitae Academia Biomédica

## RESUMEN

Introducción: La Tuberculosis es la principal causa de exudados pleurales en países con alta prevalencia de esta enfermedad y se requiere evaluar nuevas herramientas diagnósticas, rápidas y de bajo costo, que permitan iniciar el tratamiento específico. Objetivo: demostrar la utilidad de la determinación de los niveles de Adenosín Deaminasa (ADA) y sus isoenzimas ADA1 y ADA2 en líquido pleural, en el diagnóstico de Tuberculosis Pleural. Métodos: Estudio descriptivo, prospectivo, de una muestra seleccionada de casos ingresados al Servicio de Neumonología del Hospital Dr. José Ignacio Baldó. La determinación de niveles de ADA se realizó mediante el método de Giusti. Se utilizaron estadísticas descriptivas, t de student, chi cuadrado y se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Resultados: Se incluyeron 41 pacientes; 51% de sexo femenino, edad 17 - 79 años ( $X: 45 \pm 19.4$ ). La etiología observada con mayor frecuencia fué la Tuberculosis (51,2%) seguido de la Neoplasias Metastásicas, la sensibilidad, especificidad, BPP, VPN y exactitud de los niveles de ADA > 40 UI/L para el diagnóstico de TB pleural fueron: 85.7, 85.0, 85.7, 85.0 y 85.4% respectivamente y para la relación ADA1/ADA2 < 0.45: 95.2, 30.0, 58.8, 85.7 y 63.4%. Conclusiones: En esta investigación, la determinación de los niveles de actividad de las isoenzimas ADA1 y ADA2 no proporcionó una ventaja diagnóstica sobre la determinación de actividad de ADA total en Tuberculosis Pleural. Los niveles de actividad de ADA pueden ser utilizados como una prueba inicial para guiar otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos en exudados pleurales.

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis Pleural, Exudados Pleurales, Adenosin Deaminasa

## DIAGNOSTIC USEFULNESS OF ADENOSIN DEAMINASE (ADA) AND ITS ISOENZYMES 1 AND 2 IN PLEURAL TUBERCULOSIS

## SUMMARY

Introduction: Tuberculosis is the principal cause of pleural exudates in countries with a high prevalence of this disease. Therefore evaluation of new fast and low cost diagnostics tools seems a good strategy in order to allow a specific treatment. Objective: To show and prove the utility of the determination of Adenosine Deaminase levels (ADA) and its isoenzymes ADA1 and ADA2 in the pleural fluid, in the diagnostic of Pleural Tuberculosis. Methods: a descriptive and prospective study of a sample of selected cases admitted in the Pulmonology Service of Hospital Dr. José Ignacio Baldó. The determination of the Adenosine Deaminase levels was done through the Giusti Method. Descriptive statistics were used, also, student t, chi squared; and the sensibility, specificity and predictive values were calculated as well. Results: 41 patients were included, 51% were females with ages between 19 and 71 years old ( $X: 45 \pm 19.4$ ). The etiology observed with a higher frequency was tuberculosis (51,2%) followed by the Metastatic Neoplasm, the sensibility, specificity, BPP, VPN and accuracy in the levels of ADA > 40 UI/L for the diagnostic of Pleural Tuberculosis were: 85.7, 85.0, 85.7, 85.0 y 85.4% respectively and for the relation ADA1/ADA2 < 0.45: 95.2, 30.0, 58.8, 85.7 y 63.4%. Conclusions: In this research, the determination of the levels of the isoenzymes activities ADA1 and ADA2 didn't provide a diagnostic advantage about the determination in the activity of the total ADA in the Pleural Tuberculosis. The activity levels of the ADA could be used as an initial test to

guide other diagnostic and therapeutic procedures in pleural exudates.

**KEY WORDS:** Pleural Tuberculosis, Pleural exudates, Adenosin Desaminase

## UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ADENOSIN DEAMINASA (ADA) Y SUS ISOENZIMAS 1 Y 2 EN LA TUBERCULOSIS PLEURAL

### INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica y contagiosa de distribución mundial causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, afecta habitualmente a los pulmones, pero puede causar lesiones en cualquier otro órgano o tejido del cuerpo humano. Aparte de la presentación pulmonar, la forma extrapulmonar más frecuente es la Tuberculosis Pleural (TBP), especialmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes; puede presentarse seguida de una primo infección por extensión directa de un foco tuberculoso sub pleural o puede ser secundaria a una siembra hematógena<sup>(1)</sup>. Debido a que la TBP es una forma de presentación poco bacilifera se hace difícil el diagnóstico con los métodos tradicionales como la baciloskopía, por la escasa demostración del bacilo, siendo positiva en menos del 10% de los casos; el cultivo de la biopsia de pleura nos da un diagnóstico tardío como consecuencia del lento crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* en el mismo (6 a 8 semanas) y aunque la biopsia de pleura puede demostrar granulomas en un 60 a 89% de los casos, debe ser evaluada por patólogos expertos para su confirmación<sup>(2-5)</sup>.

Dentro de los métodos diagnósticos no convencionales, se encuentra la determinación de los niveles de Adenosin Deaminasa (ADA) en líquido pleural, esta enzima es producto del catabolismo de las purinas, la cual cataliza la deaminación irreversible de Adenosina y 2-Deoxyadenosina a Inosina y 2-Deoxynosina, respectivamente, liberando amoníaco. Se distribuye ampliamente en el organismo humano encontrándose actividad de ADA prácticamente en todos los tejidos sobre todo en aquellos que contienen células linfoides predominando en los linfocitos T, de allí su rol como marcador de la actividad inmunitaria celular. Su conocimiento práctico se introduce en 1973 cuando Piras y colaboradores, sugieren que esta enzima se encuentra elevada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis tuberculosa, posteriormente en 1978 se demostró por primera vez que la actividad de ADA en el líquido pleural (LP) de pacientes con tuberculosis era significativamente mayor que la observada en otras etiologías<sup>(6)</sup>. Se ha confirmado que su actividad está aumentada cuando existe una gran actividad linfocitaria, como en el caso de las pleuresías tuberculosas, y su determinación es de especial ayuda en el diagnóstico diferencial con derrames paraneumónicos y neoplásicos<sup>(7-15)</sup>. Varias isoformas de ADA han sido estudiadas, pero las más empleadas son ADA1 y ADA2; la primera está presente en todas las células, mientras que la segunda se encuentra específicamente en monocitos<sup>(16-21)</sup>. En vista de que investigaciones previas realizadas en nuestro institución, han demostrado que la TB es la primera causa de exudados pleurales<sup>(22)</sup> y por las múltiples evidencias que dan soporte a la utilidad de este método<sup>(8,9,11,12,14-19,21,23-36)</sup>, en los últimos años la determinación de ADA viene siendo utilizada como herramienta diagnóstica en nuestro servicio.

Las isoformas de ADA fueron estudiadas por Shing y colaboradores, quienes demostraron la utilidad de la relación ADA1/ADA2; estos autores concluyeron que la razón ADA1/ADA2  $\leq 0,45$  puede ser usada como test de pesquisa en el diagnóstico de exudados pleurales<sup>(9)</sup>. Gorguner y colaboradores encontraron que la sensibilidad del ADA Total, ADA1 y ADA2 para Tuberculosis Pleural fue del 91%, 57%, 93% y una especificidad del 89.9%, 88% y 92% respectivamente; concluyendo que la determinación del ADA y sus isoenzimas permiten diferenciar las causas de exudados pleurales<sup>(8)</sup>

La determinación de los niveles del ADA en el líquido pleural puede ser una alternativa diagnóstica del derrame pleural tuberculoso, principalmente, porque es una prueba:

- Sencilla y poco invasiva: lo que conlleva a una menor morbilidad para el paciente, pudiendo realizarse en establecimientos de nuestro sistema sanitario donde no existan recursos para realizar la biopsia pleural o cuando existan contraindicaciones en el paciente para la realización de la misma.
- Económica: lo que permite que se incluya entre los estudios no convencionales a ser utilizados en países de medianos recursos económicos como Venezuela.
- Rápida de realizar y así poder iniciar el tratamiento específico.

El objetivo de la presente investigación fue demostrar la utilidad de la determinación de los niveles de Adenosin Deaminasa y sus isoenzimas ADA1 y ADA2 en el líquido pleural para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de una muestra seleccionada de casos para establecer la utilidad de la determinación de los niveles de ADA y sus isoenzimas ADA1 y ADA2 en el líquido pleural de pacientes con tuberculosis pleural, tomando como prueba de oro, la presencia de granulomas con necrosis caseosa, en la biopsia pleural. El proyecto fue aprobado por la comisión de ética del Hospital “José Ignacio Baldo” (El Algodonal).

Se seleccionaron pacientes hospitalizados en el servicio de Neumonología del Complejo Hospitalario “Dr. José Ignacio Baldó” durante con diagnóstico de derrame pleural por examen físico y radiología convencional de tórax (PA, lateral y/o decúbito lateral), con clasificación de exudado según los criterios de Light del líquido obtenido por toracocentesis<sup>(10)</sup>.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 15 años, de cualquier sexo.
- Manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con derrame pleural.
- Sin contraindicaciones para realizar toracocentesis y biopsia pleural con aguja.
- Aceptación a participar en el estudio.

·Pacientes con patologías cuyo líquido pleural fuera clasificado como exudado.

·Pacientes que no recibieran terapias con diuréticos, inmunomoduladores e inmunosupresores.

#### Materiales y Procedimientos:

Después de completar la historia clínica y de la firma del consentimiento informado, al paciente se le realizaron Radiografías de tórax (PA, Lateral y/o decúbito lateral), exámenes de laboratorio (Hematología, Química sanguínea, Serología para VIH y pruebas de coagulación) y posteriormente una toracocéntesis diagnóstica, con la técnica estándar<sup>(10)</sup> Se tomaron muestras del líquido que se separaron en 4 tubos: un tubo heparinizado (1 unidad de heparina/ml) para su análisis químico (Laboratorio del hospital Simón Bolívar), un tubo seco para estudio citológico (Servicio de Anatomía Patológica del Laboratorio de la Coordinación Nacional de Salud Respiratoria), un tubo seco para estudio microbiológico y un tubo heparinizado para su traslado al Laboratorio del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas.

Las muestras a quienes se les determinó ADA estuvieron libres de hemólisis, ya que los eritrocitos humanos tienen una alta actividad sobre la enzima, para su procesamiento se centrifugaron x 15 minutos, y el sobrenadante se utilizó para el ensayo.

#### Determinación de Adenosin Deaminasa

Se realizó utilizando el método de Giusti, en el cual la Adenosina, es transformada por la ADA en inosina y amoniaco, el amoniaco reacciona con el hipoclorito de sodio y fenol (con nitropusato de sodio en medio alcalino como catalizador), para formar indofenol, que da un color azul que se mide espectofotométricamente.

Estabilidad de la enzima en las muestras: La actividad de la enzima en la muestra centrifugada y separada del sedimento fue de 1 día a temperatura ambiente y hasta 10 días a 4° centígrados<sup>(21)</sup>.

Si el ensayo se realizó después de este tiempo la muestra se almacenó a -20°C.

#### Biopsia de pleura

Posterior a la obtención de los resultados de las pruebas bioquímicas, se aplicaron los criterios de Light y se realizó biopsia de pleura a aquellos clasificados como exudados. Se obtuvieron varios fragmentos de la pleura parietal con la aguja de Abrams,a través de la pared torácica y se enviaron en un tubo con solución fisiológica para realizar el cultivo para micobacterias (Servicio de Bacteriología del Laboratorio de la Coordinación Nacional de Salud Respiratoria o del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas) y en un tubo con formol para estudio anatomo-patológico con coloración de hematoxilina/eosina (Servicio de Anatomía Patológica HJIB).

#### Tratamiento Estadístico:

Se aplicó el programa SPSS 13.0, con el fin de obtener valores descriptivos: Promedios y

desviación típica en las variables cuantitativas, y frecuencia con porcentajes en las variables cualitativas. Para realizar la comparación entre variables cuantitativas se hizo uso de t-student, con el fin de hallar diferencias estadísticamente significativas y para realizar comparaciones entre variables cualitativas con cualitativas o cuantitativas (estas agrupadas en rangos), se utilizó la prueba chi-cuadrado con el fin de hallar asociación entre las variables relacionadas. La especificidad y sensibilidad, se calculó según fórmulas establecidas, con el programa Excel de Office XP. Para establecer significancia estadística se consideró una confiabilidad mayor al 95% (p menor a 0,05).

## RESULTADOS

De un total de 43 pacientes ingresados al servicio de Neumonología con diagnóstico de derrame pleural durante un período de 5 meses, cumplieron con criterios de inclusión 41; el 51% de sexo femenino. La etiología observada con mayor frecuencia fue la Tuberculosis (51,2%), seguida de las neoplasias metastásicas: 8 Adenocarcinomas, 1 Carcinoma Epidermoide, 2 Carcinomas de Células Pequeñas, 2 tumores mesenquimales y 2 indiferenciados (36,6%) y de los empiemas (12,2%).

Las edades de los pacientes estudiados, estuvieron comprendidas entre 17 y 79 años ( $X: 45 \pm 19,4$ ), siendo menor el promedio en el grupo de pacientes a quienes se diagnosticó Tuberculosis Pleural ( $34,3 \pm 16,2$ )

El estudio microbiológico del líquido pleural (Cultivo de Lowenstein-Jensen) se realizó a 38 pacientes y resultó positivo sólo en 8/19 pacientes con tuberculosis. Siendo la Sensibilidad 42% y la Especificidad 100%.

Al realizar el análisis bioquímico de los diferentes componentes del líquido pleural, en las patologías diagnosticadas, observamos que los niveles de LDH pleural en los derrames pleurales neoplásicos ( $679,13 \pm 798,78$  UI/l) fueron significativamente menores que en los derrames tuberculosos y en los empiemas; los valores de la relación LDH pleural/LDH sérica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con empiema ( $7,59 \pm 10,95$ ).

Los niveles de ADA1 resultaron significativamente mayores en el grupo de pacientes con empiema ( $16,60 \pm 9,21$  U/L), cuando fueron comparados con el grupo de pacientes con neoplasias, pero no se encontraron diferencias estadísticas significativas con la tuberculosis pleural.

Los niveles de ADA2 fueron significativamente menores en los pacientes con neoplasias pleurales ( $14,20 \pm 10,16$  U/L) que en los pacientes con tuberculosis y empiemas, sin embargo no se encontraron diferencias al comparar estos dos últimos grupos entre sí.

La relación ADA1/ADA2 fue significativamente mayor en los derrames neoplásicos ( $0,77 \pm 0,95$  UI/L) al ser comparados con los derrames tuberculosos ( $p<0,03$ ) (Tabla 1).

Se encontraron niveles del ADA iguales o mayores a 40 UI/L ( $p<0,02$ ) en 18/21 pacientes con tuberculosis. La sensibilidad y especificidad fue 85,5 y 85,0% respectivamente (Tablas 2 y 3).

El porcentaje de pacientes con Tuberculosis que tuvieron valores menores a 0,45 en la relación ADA1/ADA2 fue significativamente mayor que en los otros dos grupos ( $p<0,05$ ) encontrándose una sensibilidad de 95,2% y especificidad del 30,0% (Tablas 4 y 5).

**Tabla 1:** Análisis bioquímico del líquido pleural en los diferentes subgrupos.

Variables	Diagnóstico Etiológico	Promedio ± DE
	Tuberculosis <sup>1</sup>	824,00 ± 605,36
LDH LP	Neoplasias <sup>1,2</sup>	679,13 ± 798,78
	Empiema <sup>2</sup>	4.185,20 ± 6.518,29
	Tuberculosis <sup>1</sup>	1,88 ± 1,11
Indices LDH LP/LDHSérica	Neoplasias <sup>2</sup>	1,21 ± 1,13
	Empiema <sup>1,2</sup>	7,59 ± 10,95
	Tuberculosis	1,00 ± 1,65
Índice Proteínas/Proteínas séricas	Neoplasias	0,56 ± 0,18
	Empiema	0,52 ± 0,13
	Tuberculosis	9,35 ± 8,62
ADA <sub>1</sub>	Neoplasias <sup>1</sup>	4,42 ± 3,75
	Empiema <sup>1</sup>	16,60 ± 9,21
	Tuberculosis <sup>1</sup>	67,38 ± 25,34
ADA <sub>2</sub>	Neoplasias <sup>1,2</sup>	14,20 ± 10,16
	Empiema <sup>2</sup>	52,40 ± 35,77
	Tuberculosis <sup>1</sup>	0,22 ± 0,36
Relación ADA <sub>1</sub> /ADA <sub>2</sub>	Neoplasias <sup>1</sup>	0,77 ± 0,95
	Empiema	0,43 ± 0,29

Superíndices iguales indican diferencias estadísticas significativas ( $p<0,05$ ) LP: Líquido Pleural

**Tabla 2.:** Niveles de ADA en líquido pleural según el diagnóstico etiológico

Diagnóstico Etiológico				
ADA Total	Tuberculosis	%	Otras	%
$\geq$ a 40 UI/L	18	85,71	3	15,00
$\leq$ a 40 UI/L	3	14,29	17	85,00
Total	21	100,00	20	100,00

$$\chi^2 = 20,5 \ (p < 0,02)$$

Tabla 3 : Utilidad diagnóstica de los niveles de ADA en tuberculosis pleural.

Pruebas diagnósticas	Valor	Intervalo de Confianza	
	predictivo	95%	
Sensibilidad	0,857	0,654	0,950
Especificidad	0,850	0,640	0,948
Valor predictivo positivo	0,857	0,654	0,950
Valor predictivo negativo	0,850	0,640	0,948
Probabilidad de falsos positivos	0,150	0,052	0,360
Probabilidad de falsos negativos	0,143	0,050	0,346
Exactitud	0,854	0,716	0,931

Tabla 4 : Relación ADA1 /ADA2 y diagnóstico etiológico.

Relación	Diagnóstico Etiológico						
	ADA <sub>1</sub> /ADA <sub>2</sub>	Tuberculosis	%	Neoplasias	%	Empiemas	%
≤ a 0.45	20	95.24	11	73.33	3	60.00	
≥ a 0.45	1	4.76	4	26.67	2	40.00	
Total	21	100.00	15	100.00	5	100.00	

$\chi^2 = 6.15$  ( $p < 0.05$ )

Tabla 5 : Utilidad diagnóstica de la relación ADA1 /ADA2 en tuberculosis pleural.

Pruebas diagnósticas	Valor	Intervalo de Confianza 95%	
	predictivo		
Sensibilidad	0,952	0,773	0,992
Especificidad	0,300	0,145	0,519
Valor predictivo positivo	0,588	0,422	0,736
Valor predictivo negativo	0,857	0,487	0,974
Proporción de falsos positivos	0,700	0,481	0,855
Proporción de falsos negativos	0,048	0,08	0,227
Exactitud	0,634	0,481	0,764

## DISCUSIÓN

La incidencia de TB pleural está generalmente asociada a la prevalencia local de tuberculosis. En Venezuela es la forma extrapulmonar más común notificada al Programa Nacional de Control de Tuberculosis<sup>(4)</sup> y en nuestro centro la primera causa de exudados pleurales<sup>(22)</sup> ; lo que pudo ser confirmado en esta investigación, donde la tuberculosis fue la etiología en más del 50% de los ingresos por esta entidad.

La pleuritis con derrame, es una complicación de la TB pulmonar primaria y se ha reportado que ocurre en un 2-38% de los niños con enfermedad pulmonar, es más frecuente en adolescentes y adultos, pero en pacientes ancianos, con la clásica reactivación de la TB también puede presentarse<sup>(2,23,24)</sup>. En el grupo estudiado encontramos un promedio de edad de 34 años, lo que coincide con investigaciones previas realizadas en nuestro servicio<sup>(22)</sup> y con lo reportado por otros autores<sup>(25,26)</sup>.

El diagnóstico de TB pleural requiere el aislamiento del líquido o biopsia pleural del *Mycobacterium tuberculosis* o la demostración de granulomas con necrosis caseosa en especímenes de biopsia pleural; sin embargo la positividad de las pruebas microbiológicas es generalmente baja y oscila entre 10 y 35% (27). La sensibilidad del cultivo de Lowenstein-Jensen en este estudio fue de 42%, mayor a la encontrada anteriormente en nuestro centro por Fuentes y Garrido<sup>(22)</sup> y por otros investigadores<sup>(26-30)</sup>. Wolinsky, demostró que esta técnica es capaz de detectar al *M tuberculosis* en muestras que contienen de 50 a 1000 bacilos por mililitros<sup>(29)</sup> y Berger y Mejias, confirmaron que sólo en un 20-30% de los pacientes infectados puede detectarse la presencia de este germen en el líquido pleural<sup>(30)</sup>.

La Lactato deshidrogenasa (LDH) es uno de los marcadores inflamatorios no específicos que son detectados en el líquido pleural; se describe que en los derrames tuberculosos se eleva discretamente y en los neoplásicos esta elevación es mayor sugiriendo gran extensión de la enfermedad pleural o la presencia de sangre en este espacio<sup>(31,32)</sup>; nosotros encontramos un promedio de 824 UI/L en los pacientes con TB pleural, mayor al reportado por Valdés<sup>(25)</sup> y menor al reportado por Antonangelo<sup>(26)</sup>; sin embargo los valores más elevados de este marcador (4.185 UI/L) y de la relación LDH LP/LDH Sérica fueron observados en los pacientes con empiemas, similar a lo descrito por Light<sup>(31)</sup> y por Diacon y col. quienes encontraron valores de LDH > 1000 U en 75% de los pacientes evaluados<sup>(33)</sup>.

La Adenosin Desaminasa (ADA) es una enzima que cataliza la conversión de Adenosina en Inosina, en el catabolismo de las purinas y que se encuentra en la mayoría de las células, particularmente en linfocitos, y su concentración está inversamente relacionada con el grado de diferenciación<sup>(28)</sup>. A partir de 1978 cuando Piras encontró una alta actividad del ADA en los exudados tuberculosos, comenzó a ser estudiada como herramienta diagnóstica en la TB pleural particularmente por ser una medición simple, rápida y de bajo costo<sup>(19,28)</sup>. Diferentes investigadores han reportado sensibilidad en un rango de 56-100% y especificidad entre 55-100% (27).

Niveles de ADA mayores a 40 UI/L en líquido pleural pueden indicar TB con una sensibilidad entre 81-100% y especificidad de 83-100% (15,27), rango donde se ubican nuestros resultados. En otras patologías como neumonías, empiemas, linfomas, neoplasias y Lupus Eritematoso Sistémico también pueden encontrarse elevados niveles de actividad de esta enzima<sup>(8,15,20)</sup>, todos los falsos positivos hallados en nuestro estudio fueron empiemas, similar a los resultados de Valdés y colaboradores, quienes concluyeron en su investigación que la biopsia pleural no es necesaria en regiones donde la prevalencia de tuberculosis es alta, en aquellos pacientes con edades menores de 35 años y valores de ADA mayores de 47 U/L, siendo los empiemas fácilmente identificables con otros parámetros bioquímicos y citológicos<sup>(19)</sup>. Aunque la TB pleural frecuentemente se presenta como una enfermedad subaguda, pero cuando se presenta de forma aguda un hallazgo frecuente es la predominancia de neutrófilos y la escasa presencia de linfocitos en el líquido pleural durante los primeros días, lo que aparte de los problemas de experiencia y metodología inadecuada<sup>(35)</sup>, podría explicar la presencia de dos falsos negativos, en nuestro estudio.

Para una adecuada interpretación del ADA pleural, es importante resaltar el hecho, de que el ADA es representado por dos isoenzimas: ADA1 que consiste en dos dímeros y ADA2. Ambas desaminan principalmente 2 nucleótidos: adenosina y 2' desoxiadenosina, produciendo inosina y 2'desoxinosina, las cuales son moléculas con muchos efectos en células humanas. En la tuberculosis pleural, ADA principalmente expresa la activación o reorganización de los linfocitos/macrófagos y está más estrechamente relacionadas con ADA2 y aunque tanto ADA1 como ADA2 pueden presentar valores elevados, debido a grandes actividades de ambos componentes celulares, puede deducirse que son los valores proporcionales de ADA1 y ADA2 con respecto a la actividad de ADA pleural y no los valores absolutos que son relevantes para una adecuada interpretación de los resultados<sup>(35)</sup>. Nosotros encontramos mayor sensibilidad en la relación ADA1/ADA2  $\leq 0.45$  que en niveles de actividad de ADA  $\geq 40$  U /L (90,5 vs 85,0%) pero una especificidad mayor en niveles de ADA que en relación ADA1/ADA2 (85,2 vs 30%).

Dos estudios con series significantes han evaluado la contribución de las isoenzimas ADA1 y ADA2 a la actividad de ADA en líquido pleural; Valdés analizó la utilidad de ADA en el diagnóstico de TP y de las isoenzimas sólo en casos con niveles de ADA mayores de 47 U/L para evaluar la posible corrección de falsos positivos y Pérez-Rodríguez estudiaron la contribución de las isoenzimas a través de la actividad ADA1/ADA2, con la intención de evaluar la posible corrección de falsos positivos y falsos negativos encontrados por la actividad de ADA<sup>(25,35)</sup>.

Shingh y colaboradores<sup>(9)</sup> encontraron en derrames paraneumónicos, una relación ADA1/ADA2 de 0.55, valor mayor al encontrado en nuestra serie: 0.43; por el contrario en derrames neoplásicos encontramos un valor de 0.77, mayor al reportado por ese grupo de investigadores (0.57). En exudados por tuberculosis encontramos una mayor sensibilidad de la relación ADA1/ADA2  $\leq 0.45$  en nuestro estudio, pero la especificidad resultó menor (30 vs 87%).

Carsten<sup>(20)</sup> y Andreasyan y colaboradores<sup>(36)</sup> demostraron que en los exudados neoplásicos y de otra etiología, la determinación de isoenzimas de ADA (ADA1 y ADA2) no contribuyó al diagnóstico diferencial con los exudados tuberculosos, al igual que en nuestro estudio, donde encontramos un gran numero de falsos positivos, neoplasias en su mayoría.

**Conclusiones:** En esta investigación, niveles  $\geq 40$  UI/L de ADA en líquido pleural permitieron obtener una sensibilidad y especificidad de 85,7 y 85% respectivamente, para el diagnóstico de Tuberculosis Pleural; la relación ADA1/ADA2 en el líquido pleural  $\leq 0,45$  tuvo una alta sensibilidad (95%) pero baja especificidad (30%), por lo tanto, la determinación de niveles de actividad de las isoenzimas ADA1 y ADA2 no proporcionó una ventaja diagnóstica sobre la determinación de actividad de ADA Total.

## REFERENCIAS

1. Caminero J A. Mecanismos de Transmisión. Condicionantes de la infección. En: Caminero J.A. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Capítulo 4. Paris: (UICTER). 2003; 25-51

2. Farga V. Tuberculosis. En: Murria J, Nadel J, editores. Extrapulmonary Tuberculosis. Santiago de Chile: Mediterráneo; 1992. p. 27-67.
3. García J., González A. Tuberculosis. En: Sauret J, editores. Tuberculosis Visión Actual. Caracas: Disinlimed; 2001. p. 33-39.
4. Caminero JA, Fuentes Z, Martin T, España M, Istúriz G, Ávila E, et al. A six-month treatment, with medication three times a week in the second phase, for Extrapulmonary Tuberculosis. Study with 679 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 9(8): 890-95.
5. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. Comparison of Six Biological Markers for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Chest* 2004; 125: 987-989.
6. Valenzuela M, García P. Avances en el diagnostico Precoz de la Meningitis Tuberculosa. *Enferm. Respir. Cir Torax* 1988; 4: 162-165
7. Acevedo V., Rossini W. Evaluación de la actividad de la adenosin deaminasa sérica en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa. *Enfer. Respir. Cir. Torax* 1988; 4: 162-165
8. Gorguner M, Cerci M, Gorguner I. Determination of adenosine deaminase actiivity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000; 5 (4): 321-4.
9. Singh V, Kharb S, Ghalaut P, Janmeja P. Serum adenosine deaminase activity in pleural effusion. *Thorax* 1998; 53: 813.
10. González A. Semiología Respiratoria. En: Rhodes M, editores. Toracentesis. Caracas: Disinlimed; 1994. p. 554-555.
11. Ocaña I, Martinez J, Rivera E. Adenosine deaminase activity in the diagnostic of lymphocytic pleural effusión of the Tuberculosis, neoplastic and lymphomatous origen. *Tubercle*. 1986; 67: 141-145.
12. Laniado R. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion: Is It Really and Ideal Test ? A Word of Caution. *Chest* 2005; 127: 417-418.
13. Diacon A., Van de Wal B., Wyser C., Smedema J.P., Bezuidenhout J., et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *EUR Respir J* 2003; 22: 589-591.
14. Gary Y, Rogers I, Rodriguez R, Miller K, Light R. Adenosine deaminase levels in non tuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest*. 2001; 120; 356-361
15. Jimenez D, Díaz G, Perez-Rodriguez E, Light R W. Diagnostic value of adenosine deaminase in non tuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21 (2) ; 220-224.
16. Inase N, Tominaga S, Yasui M, Tsukada Y, Oukuochi M, Miura H. Adenosin deaminase 2 in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Pneumonol Alergol Pol* 2005; 63 (2): 101-107.
17. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 y ADA2: diagnostic and biologic role. *Eur Respir J* 1996; 9 (632-633).
18. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH: Significance of adenosine deaminase

activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 106:33-37.

19. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle J. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Resp J* 1996; 9:747-751

20. Carsten ME, Burges LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ: Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusion: a diagnostic tool? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(10):831-835.

21. Guisti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methodos of enzymate analysis*. New York, NY: Academic Press, 1974; 1092-1099.

22. Fuentes Z, Garrido L. Tuberculosis pleural: Estudio epidemiológico, clínico y radiológico de 109 casos. *Boletin SVM* 2000; 20(2): 108-112

23. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001; 120(2):334-6.

24. Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty year experience. *Chest* 1991; 99:883-886.

25. Valdés L, Alvarez J, San José E, Penela P, Valle J, García-Pazos J et al. Tuberculous Pleurisy: A study of 254 patients. *Arch Intern Med*. 1998; 158:2017-2021.

26. Antonangelo L, Suso F, Seiscento M, Bombarda , Teixeira L, Barbosa R. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secundary to tuberculosis or cáncer. *Clinics* 2007; 62(5): 585-90.

27. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capoccetta G, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J tuberc lung dis* 7(8):777-786.

28. Lima D, Keny J, da Fonseca C, da Fonseca B. Combined Use of the Polymerase Chain Reaction and Detection of Adenosine Deaminase Activity on Pleural Fluid Improves the Rate of Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* 2003; 124:909-914.

29. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(3):396-401.

30. Berger H, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973; 63(1):88-92.

31. Ligh R W. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (75-80).

32. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, Ripoll JP, Collet P, Louisot P, et al. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer* 1984; 54(3):507-11.

33. Diacon A, Theron J, Schuurmans M, Van de Wal B, Bolliger C. Intrapleural Streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:49-53

34. Trajman A, Kaisermann C, Luiz R, Sperhache R, Rossetti M, Féres Saad M, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis. : Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(8):877-84.

35. Pérez-Rodriguez E, Jimenez D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:259-266.

36. [Andreasyan NA](#), [Hairapetian HL](#), [Sargisova YG](#), [Mardanyan SS](#), [Badalyan LT](#), [Khanoyan AS](#). Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis. Med Sci Monit. 2002 ; 8(10):708-12